ÜBER DIE

HIPPURSÄUREBILDUNG

BEIM

MENSCHEN IN KRANKHEITEN.

(Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.)

INAUGURAL-DISSERTATION

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KAISER WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT

VON

FRANZ KRONECKER,

CAND. MED.

LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1883.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Schmiedeberg.**

Bekanntlich wurde durch Keller und Wöhler im Anfange der dreissiger Jahre dieses Jahrhunderts der experimentelle Nachweis geführt, dass die in den thierischen Organismus gebrachte Benzoesäure durch den Harn als Hippursäure ausgeschieden werde.[1])

Später wurde durch die Arbeiten von Kühne und Hallwachs[2]) gezeigt, dass die Hippursäure durch Vereinigung der Benzoesäure mit dem im Körper gebildeten Glykokoll entstehe. Als Ort der Umwandlung wurde von Kühne und Hallwachs der Kreislauf der Leber bezeichnet, später von Meissner und Shepard aber die Niere.[3])

Seitdem ist die Frage nach dem Ort der Hippursäurebildung im thierischen Organismus vielfach discutirt worden, bis dieselbe von Bunge und Schmiedeberg durch ihre bekannten Versuche dahin entschieden wurde, dass wenigstens beim Hunde in der Niere, und zwar ausschliesslich in dieser die Bildung der Hippursäure stattfindet.[4])

In dieser Beziehung ergab sich jedoch nicht für alle Thierklassen ein gleiches Verhalten; vielmehr fanden später Salomon und Salkowski[5]), dass bei Kaninchen, denen sie benzoesaures Natron in den Magen gebracht hatten, die Muskeln, die Leber und das

1) Annalen d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 43. S. 108. 1842 u. Bd. 65. S. 336. 1848.

2) Nachrichten d. Gesellschsch d. Wissensch. zu Göttingen. No. 8. S. 129. 1857.

3) Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im thierischen Organismus. Hannover 1866.

4) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VI. S. 233.

5) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 3. S. 365. 1879.

Blut Hippursäure enthielten, zum Theil sogar in nicht unbeträchtlichen Mengen, woraus sie den Schluss zogen, dass im Körper des Kaninchens Benzoesäure und Glykokoll auch ohne Vermittelung der Niere zu Hippursäure zusammentreten können.

Hatte man also in dieser Beziehung einen Unterschied in dem Verhalten dieser beiden Thiergattungen, welche als Repräsentanten der Fleischfresser und Pflanzenfresser betrachtet werden können, constatirt, so blieb noch immer die Frage offen, wie sich diese Verhältnisse beim Menschen gestalten, weil dieser ja eine Art von Mittelstellung zwischen Carnivoren und Herbivoren einnimmt.

Wäre die Niere auch beim Menschen der ausschliessliche resp. hauptsächlichste Ort der Hippursäurebildung, so müsste, wenn dieses Organ Veränderungen erlitten hat, also bei Nierenerkrankungen, die Ausscheidung der Säure durch den Harn beeinträchtigt sein, die eingeführte Benzoesäure also mehr oder minder unverändert den Körper verlassen. War es doch durch Bunge's und Schmiedeberg's Arbeiten erwiesen, dass nur das Parenchym der Niere zur Hippursäurebildung fähig sei, nicht aber besondere, darin enthaltene Substanzen. In diesem Sinne wurden zuerst von Jaarsveld und Stockvis[1]) Untersuchungen ausgeführt, und zwar stellten sie sich die Aufgabe, zu prüfen:

1. Ob der menschliche Organismus bei Nierenleiden mehr oder minder das Vermögen eingebüsst hat, die eingeführte Benzoesäure als Hippursäure durch den Harn auszuscheiden.

2. Ob sich in dieser Beziehung zwischen den verschiedenen Nierenleiden Unterschiede herausstellen.

Das Resultat war nun folgendes:

1. Beim Gesunden fand man in Uebereinstimmung mit den Befunden früherer Experimentatoren nach der Zufuhr von 1—2 Grm. Benzoesäure im Harn lediglich Hippursäure.

2. In drei Fällen von Nierenschrumpfung (bei einem derselben ward die Diagnose durch die Section sicher gestellt) enthielt der Harn nach Benzoesäure keine Spur derselben unverändert, sondern lediglich Hippursäure.

3. In zwei Fällen amyloider Entartung der Niere war das Resultat ganz inconstant. Während bei dem einen Kranken nach Darreichung von 1,5 Grm. Benzoesäure lediglich Hippursäure im Harn erschien, wurde einen Tag später nach Einnahme derselben Gabe nur Benzoesäure darin gefunden. Bei dem anderen Falle verhielt es sich gerade umgekehrt.

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. X. S. 271.

4. Bei drei Formen von parenchymatöser Nephritis überwog der Gehalt des Harns an unveränderter Benzoesäure weit; in zwei derselben, einer acuten und einer chronischen Erkrankung, war sogar keine Spur von Hippursäure ausgeschieden.

Das Resultat dieser Untersuchungen fassen die Autoren in dem Satze zusammen: „Das Vermögen des menschlichen Organismus, die genossene Benzoesäure in Hippursäure umzuwandeln, ist bei Nierenaffectionen beeinträchtigt oder aufgehoben. In dieser Hinsicht ergibt sich ein Unterschied zwischen parenchymatöser Nephritis, bei welcher die Hippursäureausscheidung am meisten, Amyloidniere, bei welcher sie weniger, und Nierenschrumpfung, bei welcher sie gar nicht beeinträchtigt ist."

Die von Jaarsveld und Stockvis zur Bestimmung der Benzoesäure und Hippursäure angewandte Methode war aber, wie von verschiedenen Seiten gezeigt worden, mit Unsicherheiten verbunden; daher erschien es wünschenswerth, diese Untersuchungen unter Anwendung eines sichereren Verfahrens zu wiederholen, um die angeführten Resultate zu prüfen.

Dies unternahm ich im Winter 1881—1882 und stellte mir dabei die Aufgabe, zu untersuchen, ob bei Nephritikern in der That abweichend vom gesunden Organismus die eingeführte Benzoesäure unverändert durch den Harn ausgeschieden wird und wie es sich damit bei den verschiedenen Formen der Nephritis verhält.

Voraussetzen musste man bei solchen Experimenten freilich, dass der gesunde Mensch auch nach dem Genuss von Benzoesäure niemals irgend nachweisbare Mengen der unveränderten Substanz secernire. Doch durfte dies wohl mit Sicherheit angenommen werden, nachdem Keller, sowie Meissner und Shepard nach Einnahme bedeutender Quantitäten dieser Säure stets lediglich Hippursäure in ihrem Urin gefunden hatten. Auch v. Schröder[1]) führt an, dass er nach der Bunge-Schmiedeberg'schen Methode keine Spur von Benzoesäure in seinem Harn nachweisen konnte, nachdem er 0,5 Grm. davon eingenommen hatte.

Ich bediente mich bei meinen Versuchen eben dieser Methode, welche nur einige wenige Aenderungen erfuhr, die durch das abweichende Object der Experimente bedingt waren. Da man es nämlich hier mit dem Harn von Nierenkranken zu thun hatte, welcher mehr oder minder eiweisshaltig war, so wurde derselbe zuerst auf dem Dampfbade eingeengt, bis alles darin enthaltene Albumin coagulirt war, und dann filtrirt.

1) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. III. S. 323. 1879.

Ferner wurde später das Ausschütteln der wässerigen Lösung zuerst mit gewöhnlichem Aether vorgenommen, da derselbe die Benzoesäure, auf deren Nachweis es hier vor Allem ankam, vorzüglich löst. Darauf wurde das Ausschütteln mit Essigäther wiederholt, um auch die Hippursäure vollständig in Lösung zu bringen.

Die Trennung der beiden Säuren geschah in der bekannten Art durch Petroleumäther. Die Ausführung der Versuche geschah nun in der Weise, dass das an Nephritis leidende Individuum gewöhnlich Abends 0,5 Grm. benzoesauren Natriums in 25 C.-Ctm. Wasser gelöst erhielt, und dass dann der in den nächsten 12 Stunden gelassene Harn nach der angegebenen Methode untersucht wurde.

Dabei wurde freilich nicht die gesammte Menge der zugeführten Benzoesäure als solche oder als Hippursäure wieder gefunden, da einerseits, um die Analyse nicht zu erschweren, nur der Harn von den nächsten 12 Stunden nach Aufnahme der Substanz zur Untersuchung gelangte, wobei möglicher Weise noch nicht alle Benzoesäure den Weg durch den Körper vollendet hatte, und andererseits ein Theil des Harns beim Stuhlgang oder sonstwie verloren ging.

Hinwiederum ereignete es sich auch, dass mehr Benzoesäure resp. Hippursäure ausgeschieden wurde, als man dargereicht hatte; der Ueberschuss entstammte dann der aufgenommenen Nahrung. Doch kam es ja eben nur darauf an, zu constatiren, wie das Verhältniss der unveränderten Benzoesäure zur Hippursäure sich gestaltete.

Es wurden verschiedene Formen von Nierenkrankheiten untersucht. Um die Art der Erkrankung beurtheilen zu können, möchte es zweckmässig erscheinen, vor Mittheilung der gewonnenen Resultate jedes Mal einige Notizen aus den Krankengeschichten zu geben, welche mir von den Herren Geh.-Rath Prof. Kussmaul und Prof. Jolly zu diesem Zwecke freundlichst zur Verfügung gestellt worden sind.

1. Versuch.

Martin Buckel, 54 Jahre alt. Patient wurde mit den Erscheinungen des Delirium tremens, complicirt mit epileptischen Anfällen, am 7. Juli 1881 auf die psychiatrische Klinik aufgenommen. Das Herz fand sich schon damals etwas nach links vergrössert. Der Urin war stark eiweisshaltig, enthielt aber keine morphologischen Elemente. Oedeme waren nicht vorhanden. Der ophthalmoskopische Befund bot auf beiden Augen das charakteristische Bild der Neuroretinitis albuminurica.

In der Zeit bis zum Januar 1882, welche der Patient grösstentheils in der psychiatrischen Klinik zubrachte, schwankte die Menge des in 24 Stunden gelassenen Urins zwischen 2000 und 3000 C.-Ctm., sein specifisches Gewicht war stets gering, im Maximum 1012. Der Harn enthielt fortdauernd Eiweiss, aber nur wenige granulirte Cylinder. Seit dem 5.

Januar traten allabendlich sehr heftige Anfälle von Dyspnoe ein, welche stundenlang währten.

Die Menge des Urins stieg in jener Zeit bis auf 4000 Grm., nahm aber gegen den 20. Januar beträchtlich ab, bis zu 1200, ja 800 Grm. täglich. Das specifische Gewicht stieg dabei bis 1018. Der Albumingehalt war gering.

Am 9. Februar erhielt Patient 0,5 Grm. benzoesauren Natriums, worauf am 10. 1800 Grm. Urin zur Prüfung auf Benzoesäure entnommen wurden. Derselbe zeigte sich klar und hell und enthielt geringe Mengen Eiweiss:

Gefunden: 0,3100 Hippursäure,
0,1077 Benzoesäure.
Also: 74,2 pCt. Hippursäure,
25,8 pCt. Benzoesäure.

In den folgenden Tagen stieg die Harnmenge wieder auf 2000; der Urin war leicht, wässerig, wenig eiweisshaltig. Die Anfälle von Dyspnoe, welche vom 20. Januar ab seltener aufgetreten waren, wiederholten sich seit dem 10. Februar fast allabendlich und währten jedes Mal 2 Stunden; der Puls war während derselben öfters arhythmisch.

Am 16. Februar wurde eine zweite Gabe von 0,5 Grm. benzoesaurem Natrium gereicht, worauf 12 Stunden später 720 Grm. hellen, trüben Harns zur Untersuchung gebracht wurden.

Gefunden: 0,03 Hippursäure,
0,3124 Benzoesäure.
Also: 8,8 pCt. Hippursäure,
91,2 pCt. Benzoesäure.

In den darauf folgenden Wochen wiederholten sich die Anfälle von Dyspnoe häufiger, während die Beschaffenheit des Urins keine wesentlichen Veränderungen zeigte. Am 24. März erfolgte der Tod.

Die Section ergab nach dem im pathologisch-anatomischen Institut aufgenommenen Sectionsprotokoll zahlreiche grössere Erweichungsherde im Gehirn. Das Herz war sehr gross, die Spitze ausschliesslich vom linken Ventrikel gebildet, welcher eine sehr starke Hypertrophie aufwies, während die Klappen sich fast normal verhielten.

Die linke Niere war klein und deutlich körnig, die Corticalis ausserordentlich schmal und bunt, grauweiss gefärbt mit rothen Streifen. Die Kapsel löste sich gut. Die rechte Niere zeigte dieselben Verhältnisse.

Offenbar haben wir hier einen typischen Fall von Schrumpfniere vor uns, wie der Verlauf der Krankheit, sowie das Sectionsergebniss zur Evidenz erweisen.

2. Versuch.

August Beck, 44 Jahre alt. Patient erkrankte am 4. December 1881 Abends mit Frost und Appetitlosigkeit. Bald darauf schwoll der Körper bis zur Brust hinauf an. Als er am 11. Januar 1882 in die medicinische Klinik aufgenommen wurde, bestand sehr starkes Oedem der Beine und Bauchdecken. Der Urin war spärlich, dunkel, trübe und enthielt sehr viel Eiweiss. Der reichliche Bodensatz desselben liess mikroskopisch

grosse Mengen hyaliner und körniger Cylinder, sowie viele rothe Blutzellen erkennen. Die Menge des Harns schwankte bis zum 31. Januar zwischen 700 und 1900, das specifische Gewicht von 1015 bis 1020.

Am 29. Januar wurde der Urin der letzten 12 Stunden nach vorausgegangener Gabe von 0,5 Grm. benzoesauren Natriums untersucht und lieferte:

0,3737 Hippursäure,
0,1033 Benzoesäure,
Also: 78,3 pCt. Hippursäure,
31,7 pCt. Benzoesäure.

Nach der zweiten Gabe, die am 1. Februar gereicht wurde, fanden sich im Harn:

0,4057 Hippursäure,
0,2306 Benzoesäure,
Also: 63,8 pCt. Hippursäure,
36,2 pCt. Benzoesäure.

In der Folge verschlimmerte sich der Zustand des Patienten stetig die Arme schwollen an, und in der rechten Thoraxhöhle sammelte sich ein reichliches Exsudat, welches sehr heftige Dyspnoe hervorrief. Am 5. Mai erfolgte der Exitus letalis. Die ausgeschiedene Harnmenge hatte meist zwischen 600 und 1200 C.-Ctm. betragen. In den letzten Lebenstagen war sie bis auf 2000 C.-Ctm. gestiegen.

Bei der Obduction fand sich Flüssigkeit in der Bauchhöhle, der linken und am meisten der rechten Thoraxhälfte.

Die Nieren zeigten eine interstitielle Degeneration geringeren Grades, wie mir Herr Prof. v. Recklinghausen mitzutheilen die Güte hatte.

Dieser Fall zeigt weniger klare Verhältnisse als der unter Versuch 1 mitgetheilte. Denn während derselbe während des Lebens recht ausgeprägte Symptome einer parenchymatösen Nephritis erkennen liess, welche in dem hochgradigen allgemeinen Hydrops und in dem an Eiweiss, sowie an morphologischen Elementen, besonders Cylindern ausserordentlich reichen, dabei in spärlicher Menge abgesonderten Urin bestanden, liess die Nekropsie eine Nephritis interstitialis erkennen, welche aber nicht hochgradig genug erschien, um aus ihr alle Symptome der schweren Erkrankung, sowie das tödtliche Ende zu erklären. Immerhin fand sich eine deutliche Degeneration der Nieren vor, und demgemäss war auch ein beträchtlicher Theil der gereichten Benzoesäure unverändert ausgeschieden worden.

3. Versuch.

Robert Beistel, 42 Jahre alt. Patient erkrankte auf der Wanderung von Landau, wo er 14 Tage lang an Pneumonie gelegen hatte, hierher mit allgemeiner Mattigkeit. Sofort nach seiner Ankunft ward er am 8. Februar 1882 in die hiesige medicinische Klinik aufgenommen, und man constatirte an ihm leichtes Oedem der Beine und Bauchdecken. Der Urin war dunkel, trübe und enthielt viel Eiweiss. Es bestand Bronchitis beider Lungen, welche sich in den nächsten Tagen verschlimmerte und bedeu-

tende Dyspnoe herbeiführte. Am 22. Februar ward die Untersuchung des Harns nach einer Gabe von 0,5 Grm. benzoesauren Natriums vorgenommen. Gefunden wurden:

0,299 Grm. Hippursäure,
0,0497 Grm. Benzoesäure.
Also: 85,75 pCt. Hippursäure,
14,25 pCt. Benzoesäure.

Vom 23. Februar an ungefähr war eine stete Besserung zu bemerken; die Menge des Urins nahm täglich zu, das Eiweiss in demselben ab. Die Oedeme waren fast ganz geschwunden.

Am 27. Februar wurde die zweite Gabe von 0,5 Grm. benzoesauren Natriums gereicht. Die Analyse des 12 Stunden danach entnommenen Harns ergab:

0,42 Grm. Hippursäure,
6,033 Grm. Benzoesäure.
Also: 92,71 pCt. Hippursäure,
7,29 pCt. Benzoesäure.

In den folgenden Wochen machte die Besserung weitere Fortschritte; Anfang März enthielt der Urin gar kein Eiweiss mehr, und am 20. März ward der Patient als geheilt entlassen.

Die Menge des Urins betrug bei der Aufnahme 600 C.-Ctm. täglich, sank dann bis 200, stieg am 14. Februar auf 1100 und nahm von nun an fast ununterbrochen zu, so dass sie am 1. März 2400, am 8. und 9. sogar 3800 betrug.

Dass wir es hier mit einer acuten Form von Nephritis zu thun haben, beweist der acute Anfang mit Auftreten von weit verbreitetem Oedem und Eiweiss im Urin unter zugleich wesentlich verminderter Harnsecretion, während mit Eintritt der Besserung, wie dies für derartige Affectionen charakteristisch ist, die Harnmenge weit über die Norm, bis auf 3800 pro die, stieg.

4. Versuch.

Georg Landsiedler, 23 Jahre alt. Dem Patienten begann in Folge heftiger, andauernder Erkältung am 16. Februar das Gesicht über den Augen zu schwellen, etwas später auch die Galea; dabei fieberte er. Vom 19. Februar bis zum 1. März lag er im Hospital. Sogleich nach seinem Austritt, am 2. März, bemerkte er, dass die Oberschenkel und das Scrotum anschwollen, und bald darauf auch die Unterschenkel und Füsse, worauf er am 3. März sich in die medicinische Klinik aufnehmen liess. Hier wurde Oedem des Gesichts, der Bauchdecken und unteren Extremitäten gefunden. Der Urin enthielt sehr viel Eiweiss.

Von der Aufnahme an besserte sich das Leiden stetig, wie ich selbst in der Klinik zu beobachten Gelegenheit hatte; die Oedeme schwanden, und Anfang April konnte der Patient geheilt die Anstalt verlassen.

Die täglich secernirte Harnmenge schwankte zwischen 1400 und 2500 und war nur einmal, am 11. März, auf 600 herabgesetzt. Das Eiweiss im Urin blieb etwa vom 15. März an aus.

Die erste am 9. März nach einer Gabe von 0,5 Grm. benzoesauren Natriums vorgenommene Harnanalyse ergab:

0,5 Grm. Hippursäure,
keine Spur Benzoesäure.

Ebenso fand sich bei einer zweiten am 14. März nach Eingabe von 0,5 Grm. benzoesauren Natrons angestellten Probe lediglich Hippursäure im Secret vor.

Wir haben hier gleichfalls einen Fall von acuter Nierenaffection vor uns. Doch ist der Verlauf derselben offenbar leichter als in dem vorhergehenden Falle und zeigt mehr das Bild einer einfachen Albuminurie.

War doch die Quantität des secernirten Harns fast durchweg normal, das Eiweiss schwand weit schneller aus demselben, und das Allgemeinbefinden zeigte sich als ein wesentlich besseres; vor Allem fehlte hier die Dyspnoe ganz.

5. Versuch.

Salome Koch, 15 Jahre alt. Patientin erkrankte am 21. November 1881 mit Schmerz in den unteren Partien des Bauches, ferner im Rücken, besonders in der Nierengegend, und Kopfweh. Am 4. December traten Oedeme auf, zuerst an Stirn und Augen, später auch an den Oberschenkeln und den Händen. In diesem Zustande trat sie am 7. December in die medicinische Klinik ein. Der Urin zeigte sich damals klar und hell, enthielt aber viel Eiweiss und spärliche hyaline Cylinder, viele Phosphate und wenige farbige, sowie farblose Blutzellen. Die Menge desselben war herabgesetzt.

Im Laufe des Januar schwanden die Oedeme. Im Urin war fortgesetzt viel Eiweiss, spärliche Cylinder und Blutzellen.

Am 16. Februar wurden, nachdem die Patientin 12 Stunden früher 0,5 Grm. benzoesauren Natriums eingenommen hatte, 1500 Grm. hellen, gelben, leicht getrübten Urins, welcher beträchtliche Mengen Eiweiss enthielt, untersucht. Es ergaben sich:

0,6041 Grm. Hippursäure,
0,0326 Grm. Benzoesäure,
Also: 94,9 pCt. Hippursäure,
5,1 pCt. Benzoesäure.

In der Folge ward die Quantität des täglich gelassenen Harns etwas grösser, derselbe enthielt aber fortgesetzt viel Eiweiss. Anfang April wurde die Patientin entlassen, ohne dass eine wesentliche Aenderung in ihrem Zustande eingetreten wäre.

Die Menge des Urins betrug im December 600—1600, das specifische Gewicht 1017—1023. 1.—15. Januar Menge: 500—1600, spec. Gew. 1016—1020.

Von da an war die Quantität 1000—2500, das specifische Gewicht 1013—1020.

Bei der eben beschriebenen Affection zeigte sich ein acuter Anfang, aber ein deutlich chronischer Verlauf. Bei der längere Zeit

bestehenden Herabsetzung der Harnsecretion und dem perpetuell bedeutenden Eiweissgehalte des Urins kann eine anatomische Veränderung in den Nieren der Patientin wohl kaum in Zweifel gezogen werden.

6. Versuch.

Caroline Vogel, 19 Jahre alt. Die Erkrankung der Patientin nahm Mitte December 1881 ihren Anfang mit Kopfschmerzen und Fieberfrost. Nicht lange darauf schwoll das Gesicht an und 8 Tage später traten auch Oedeme der Füsse hinzu; dabei fühlte sich Patientin sehr schwach. Am 4. Januar 1882 liess sie sich in die Klinik aufnehmen, wo man starkes Oedem der Füsse und Unterschenkel, geringeres der Hände und Vorderarme vorfand. Der Urin zeigte sich dunkel, etwas blutig gefärbt und enthielt wenig Eiweiss. Mikroskopisch bemerkte man dann zahlreiche farbige, spärliche farblose Blutzellen und viele körnige Cylinder.

In den nächsten Tagen steigerte sich der Blutgehalt des Harns bis zu einer beträchtlichen Höhe, während der Gehalt an Eiweiss sank.

Gegen Ende Januar machte sich eine Abnahme in der Ausscheidung von Blut bemerkbar und in der Folge verminderte sich dasselbe stetig, so dass man am 22. Februar nur noch mikroskopisch spärliche rothe Blutzellen nachweisen konnte.

Am 15. März erhielt die Patientin zu medicamentösen Zwecken 4 Grm. benzoesauren Natriums. Am 16. früh wurde der Urin von den letzten 12 Stunden analysirt. Das Resultat war:

2,37 Grm. Hippursäure,
0,351 Grm. Benzoesaure,
Also: 81,13 pCt. Hippursäure,
18,87 pCt. Benzoesäure.

Vom 19. März an war weder Eiweiss noch Blut im Harn zu entdecken, und so blieb der Zustand bis zu dem am 8. April erfolgenden Austritt der Patientin.

Man wird nicht irre gehen, wenn man den eben skizzirten Fall unter die von Wagner als „hämorrhagisch katarrhalische Nephritis“ [1]) bezeichneten Formen rechnet. Erfolgte doch nach einem acuten Beginn des Leidens fortgesetzt eine Ausscheidung von Blut durch die Nieren, während daneben Eiweiss und Cylinder im Urin auftraten. Indessen war die Menge der pathologischen Producte nicht bedeutend, und da sie später aus den Secreten verschwanden, und man das völlige Ausbleiben derselben eine Zeit lang beobachtete, kann die Krankheit als eine acute bezeichnet werden, welche in Heilung überging.

In der folgenden Tabelle sind die in den 6 Fällen von Nierenerkrankung gewonnenen Resultate zusammengestellt:

---

1) v. Ziemssen's Handbuch d. spec. Pathol. u. Therapie. IX. Bd. 1. Hälfte. 3. umgearb. Aufl. Der Morbus Brightii, von Dr. E. Wagner. S. 138. Leipzig, Vogel. 1882.

Fälle.	Art der Nierenerkrankung.	Absolute Mengen:		Mengen in Procenten:		Ausgänge.
		Hippursäure.	Benzoesäure.	Hippursäure.	Benzoesäure.	
1. Martin Buckel.	Schrumpfniere.	I. 0,3100 II. 0,0300	0,1077 0,3124	74,21 8,8	25,79 91,2	Tod.
2. August Beck.	Interstitielle Nephritis.	I. 0,3737 II. 0,4057	0,1033 0,2306	78,3 63,8	21,7 36,2	Tod.
3. Robert Beistel.	Acute Nephritis.	I. 0,2990 II. 0,4200	0,0997 0,0330	85,75 92,71	14,25 7,29	Genesung.
4. Georg Landsiedler.	Acute Albuminurie.	I. 0,5 II. Nicht bestimmt.	0 0	100 100	0 0	Genesung.
5. Salome Koch.	Subchronische Nephritis.	0,6091	0,0326	94,88	5,12	Unvollkommene Besserung.
6. Caroline Vogel.	Hämorrhagisch-katarrhalische Nephritis.	2,370	0,351	81,13	18,87	Genesung.

Somit wäre also durch diese, freilich beschränkte Anzahl von Untersuchungen die von Jaarsveld und Stockvis aufgestellte Behauptung bestätigt, dass das Vermögen des menschlichen Organismus, die eingenommene Benzoesäure als Hippursäure auszuscheiden, bei Nierenaffectionen beeinträchtigt ist. Eine Verschiedenheit jedoch wurde in den bei Nierenschrumpfung erhaltenen Resultaten gefunden. Denn während jene Forscher bei dieser Affection eine Abweichung vom normalen Organismus in Bezug auf die Hippursäurebildung nicht entdecken konnten, wurde in den oben mitgetheilten Fällen gerade bei den an interstitieller Nephritis und an granulirter Niere Erkrankten der bedeutendste Procentsatz von unveränderter Benzoesäure im Harn constatirt. Somit wäre der Schluss, welchen sie aus ihren Ergebnissen ziehen, dass nämlich nur *eine directe Degeneration des Nierenparenchyms die Hippursäurebildung beeinträchtigen könne, nicht bestätigt gefunden.*

Neben diesen wurde noch in Fällen von acuter Nierenerkrankung und einem Fall von subacuter Nierenaffection unveränderte Benzoesäure im Urin nachgewiesen. Fälle von Nephritis parenchymatosa, sowie amyloider Entartung standen mir nicht zur Verfügung, doch hatten die Versuche, welche Jaarsveld und Stockvis bei diesen Erkrankungsformen angestellt hatten, fast durchweg ebenfalls posi-

tive Resultate ergeben. Demnach wäre Beschränkung der Umsetzung der Benzoesäure im menschlichen Körper in allen hauptsächlichen Formen der Nephritis beobachtet, ohne dass die Art derselben dabei eine wesentliche Rolle zu spielen scheint.

Anders dagegen steht es mit dem Grade, bis zu welchem die Affection fortgeschritten. Offenbar waren die beiden unter Versuch 1 und 2 mitgetheilten Fälle in Bezug auf die Affection der Nieren die schwersten aller untersuchten. In beiden fanden sich bei der Section diese Organe bedeutend degenerirt, in dem ersteren Fall von reiner Schrumpfniere noch weit mehr als in dem zweiten von Nephritis interstitialis. Dem entsprach denn auch das Resultat der Analyse des Harns. Bei Versuch 1 fanden sich in der zuerst angestellten Untersuchung $^1/_3$ der ausgeschiedenen Benzoesäure rein, $^2/_3$ als Hippursäure vor. Ungefähr 8 Tage später aber, als die Affection deutliche Fortschritte gemacht hatte, wie sich unter Anderem aus dem nunmehr fast allabendlichen Auftreten der Anfälle heftigster Dyspnoe schliessen liess, war in dem Urin nur noch ein ganz geringer Bruchtheil Hippursäure zu entdecken; die übrige Benzoesäure war unverändert geblieben.

In dem leichteren, unter Versuch 2 skizzirten Fall betrug die Menge der nicht übergegangenen Benzoesäure $^1/_4$ bei der ersten, $^1/_3$ bei der zweiten Probe. Auch hier war zwischen beiden Experimenten eine Verschlechterung des Befindens zu erkennen.

Weit geringer war der Gehalt des Urins an freier Benzoesäure in dem unter Versuch 3 mitgetheilten Falle von acutem Morbus Brightii, offenbar eine weit leichtere Affection, als die eben besprochenen, welche ja auch in Genesung überging. Bei dem ersten Versuch war hier $^1/_6$, bei dem zweiten nur $^1/_{12}$ der Gesammtmenge unverändert nachgewiesen. Höchst bemerkenswerth ist, dass bei diesem Kranken in den 8 Tagen zwischen der ersten und zweiten Untersuchung eine bedeutende Besserung eintrat, und dass dem entsprechend um die Hälfte weniger Benzoesäure sich unverändert im Harn vorfand.

Der andere Fall von acuter Nierenerkrankung bei Versuch 4 war, wie schon dargelegt, in jeder Beziehung leichter als jener, und so war denn auch von nicht umgewandelter Benzoesäure nichts im Urin des Patienten zu entdecken. Bei der unter Versuch 6 beschriebenen Nephritis haemorrhagica hingegen war ein bedeutender Bruchtheil, $^1/_4$ der im Harn wiedergefundenen Substanz, nicht zu Hippursäure umgebildet; doch waren hier die Nieren gewiss nicht unbedeutend afficirt, was man aus der langen Dauer der Krankheit und

den nicht unbedeutenden Quantitäten Bluts, welche dem Urin beigemengt waren, wohl folgern darf.

Sonach möchte es denn gerechtfertigt sein, aus den mitgetheilten Resultaten folgende Schlüsse zu ziehen:

Das Vermögen des menschlichen Organismus, Hippursäure aus Benzoesäure zu bilden, ist verringert, wenn die Nieren afficirt sind. Auf die Art der Erkrankung derselben kommt es dabei nicht an, vielmehr ist diese Fähigkeit in um so stärkerem Maasse beeinträchtigt, je höhere Grade die Erkrankung der Organe erreicht hat.

Aber nicht allein Synthese, sondern auch Spaltung der Hippursäure findet im thierischen Organismus statt, wie Prof. Schmiedeberg [1]) gezeigt hat, und zwar erfolgt letztere mittelst eines Ferments, des Histozyms, welches in verschiedenen Organen, auch in der Niere, enthalten ist. Da in Folge dessen die Niere auch die Fähigkeit besitzt, Benzoesäure aus der Hippursäure abzuspalten, so folgt daraus, dass nur in dem Falle nach Zufuhr von Benzoesäure und Glykokoll Hippursäure ausgeschieden werden kann, wenn von derselben in der Zeiteinheit mehr gebildet als gespalten wird, eine Voraussetzung, welche also im Organismus des Hundes unter normalen Verhältnissen erfüllt ist und auch für den Menschen Geltung zu haben scheint. Wird nun aber nach Erfüllung jener Bedingungen Hippursäure gar nicht oder in zu geringer Menge secernirt, so kann man daraus umgekehrt folgern, dass entweder die Quantität des Histozyms eine grössere ist, als gewöhnlich, oder aber, dass das Gewebe der Niere, welches, so lange es intact ist, die Synthese der Benzoesäure und des Glykokolls zu bewerkstelligen bestimmt ist, diese seine normale Beschaffenheit verloren hat.

Betrachten wir von diesem Gesichtspunkte aus die von Jaarsveld und Stockvis gefundenen, von mir bestätigten oben angeführten Thatsachen, so liessen sich dieselben ohne Zwang so deuten, dass in allen jenen Fällen, in welchen die eingegebene Benzoesäure ganz oder zum Theil unverändert ausgeschieden wurde, das hippursäurebildende Parenchym so weit zerstört war, dass die Synthese gegenüber der Spaltung zurückblieb.

Wie steht es nun aber, wenn die andere Bedingung vorhanden ist, wenn das hippursäurebildende Gewebe der Niere gesund geblieben, die Menge des Histozyms aber eine vermehrte ist? Ein directer Versuch ist hier nicht möglich, da man es nicht in seiner Gewalt hat, die Quantität des Histozyms im Körper zu steigern. Dagegen kann uns auch hier die Beobachtung pathologischer Verhältnisse zu Statten kommen.

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XIV. S. 379.

Es liegt nämlich die Vermuthung nicht fern, dass der verstärkten Umsetzung der Körperbestandtheile, wie sie bei acut fieberhaften Processen zu geschehen pflegt, eine Vermehrung des Histozyms zu Grunde liegt, und in diesem Sinne lassen sich die von Weil und Anrep in ihrer Arbeit, „Ueber die Ausscheidung der Hippursäure und Benzoesäure während des Fiebers", veröffentlichten Beobachtungen[1]) deuten. Freilich hatten ihre an fiebernden Menschen angestellten Versuche keine sicheren Resultate ergeben. Nachdem sie vier Kranken Benzoesäure eingegeben, fanden sie stets neben grösseren Quantitäten Hippursäure etwas unveränderte Benzoesäure vor, doch nur in einem Falle von Ileotyphus in wägbarer Menge — 0,025 Benzoesäure gegen 0,06 Hippursäure. Hierbei wird aber ausdrücklich bemerkt, dies könne daher rühren, dass ein Theil der Hippursäure nachträglich im Uringlase zersetzt sei.

Bessere Erfolge hatten Experimente an Kaninchen, bei welchen man durch Injection von Eiter Fieber erzeugt hatte. Es stieg bei diesen Thieren, welche auch in gesundem Zustande Benzoesäure in ganz geringen Quantitäten secerniren, im Fieber die Ausscheidung derselben, während die der Hippursäure herabging. An diesem Verhältnisse änderte es auch nichts, als man mit der Benzoesäure grosse Mengen Glykokolls zuführte, so dass also der Grund für jene Erscheinung in einem im Fieber etwa auftretenden Mangel an Bildungsmaterial, an Glykokoll, nicht zu suchen ist.

Ich selbst wiederholte nun im Sommer vorigen Jahres diese Versuche an zwei an Typhus abdominalis erkrankten Männern.

Der eine, Xaver Veltz, wurde am 22. Juni 1881 in die medicinische Klinik aufgenommen, nachdem seine Krankheit am 19. Juni begonnen hatte. Temperatur und Puls betrug:

	Temperatur.	Puls.
22.—30. Juni: Morgens	38,8—39,5	
Abends	40,0—40,3	
1. Juli: 7 h. früh	39,6	100
12 h. Mittags	40,3	
2 h. Nachm.	40,0	
4 h. Nachm.	40,3	
2.—5. Juli: Morgens	39,2—39,6	92—108
Abends	40,0—40,5	
6. Juli: 7 h. früh	38,8	100
2 h. Nachm.	39,8	
6 h. Nachm.	39,5	108

Von nun an Abnahme von Temperatur und Puls.

1) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. IV. S. 169. 1880.

Gewiss also ein recht schwerer Fall, welcher lange Zeit die hochgradigsten Fiebersymptome aufwies.

Am 1. Juli und dann wieder am 6. Juli, wie die Fiebertabelle zeigt, auf der Höhe der Krankheit, erhielt Patient Abends je 20 Grm. einer 2proc. Lösung benzoesauren Natriums. Die in den nächsten 12 Stunden gesammelten Harnmengen — ein Theil war leider verloren gegangen, indem ihn der Patient unter sich liess — wurden in der früher beschriebenen Art analysirt. Es fanden sich neben grossen Mengen wohlausgebildeter Hippursäurekrystalle nur unwägbare Spuren von unveränderter Benzoesäure bei beiden Proben vor.

Eine zweite Beobachtung wurde angestellt bei Joseph Springer, welcher am 20. Juli 1881 in die medicinische Klinik eingetreten war. Seine Krankheit, ebenfalls Typhus abdominalis, hatte sich in ihren ersten Symptomen bereits 14 Tage vor der Aufnahme gezeigt; 8 Tage später hatte er seine Arbeit eingestellt und sich gelegt. Der Verlauf des Fiebers gestaltete sich folgendermaassen:

		Temperatur.	Puls.
20. Juli:	Abends	38,9	112
21. Juli:	Morgens	37,9	100
	Abends	40,2	106
22. Juli:	Morgens	38,7	100
	Abends	39,8	108

Von nun an Abfall des Fiebers.

Am 21. Juli, an welchem die höchsten Temperaturen bestanden, wurden dem Patienten Abends 20 Grm. einer 2proc. Lösung benzoesauren Natriums gereicht. Das Resultat der Untersuchung des in den nächsten 12 Stunden entleerten Urins war wie bei der vorigen Probe ein völlig negatives.

Ich theile diese Versuche einfach mit, ohne weitere Folgerungen an sie zu knüpfen, was bei der knappen Zahl derselben zu gewagt erschiene.

Wir haben oben gesehen, dass man die Theorie aufgestellt hat, das im thierischen Organismus an den verschiedensten Stellen, unter anderem im Blute und in der Niere existirende Histozym vermöge Hippursäure zu spalten, deren Synthese dann wieder in dem Gewebe der Niere erfolgt. Darnach also müsste in den Körper eingeführte Hippursäure, ehe dieselbe die Nieren passirt, als Benzoesäure erscheinen. In der That führen auch schon Meissner und Shepard in ihrer Arbeit, „Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im thierischen Organismus (Hannover 1866)“, eine Beobachtung an, welche mit dieser Hypothese übereinstimmt. Nachdem

dieselben nämlich einem Hunde diese Substanz in den Magen gespritzt hatten, fanden sie zwar im Harn dieselbe unverändert wieder, das Blut des Thieres aber enthielt auffallend wenig Hippursäure, dafür grössere Mengen Benzoesäure. Ja bei Einführung nur geringer Quantitäten der Substanz war in dem Blute Benzoesäure ausschliesslich zu finden. Jene Forscher erklärten dieses Factum dahin, dass die Hippursäure durch Gährungsprocesse, wie sie im Darm stattfinden, zerfalle.

Unter die vorliegende Kategorie gehört auch der vielbesprochene Hammel von Weisske.[1]) Das Thier schied nämlich, als man es mit reiner Benzoesäure fütterte, diese unverändert aus, und als man statt dessen Hippursäure verabfolgte, ward auch hier lediglich Benzoesäure secernirt, ohne dass auch nur eine Spur Hippursäure im Harn nachgewiesen werden konnte.

Man muss zur Erklärung dieses auffälligen Befundes annehmen, wie auch Schmiedeberg thut, dass jener Hammel sehr viel Histozym in seinen Organen hatte, so dass die Thätigkeit der Nieren, die eingeführte resp. die durch das Histozym aus der Hippursäure abgespaltene Benzoesäure mit Glykokoll zu vereinigen, dagegen nicht aufkam.

Dass übrigens jenes Verhalten der Benzoesäure in den Nieren des Schafes nicht die Regel ist, bewies später v. Schröder[2]), indem er zeigte, dass der von ihm benutzte Hammel unter gleichen Fütterungsverhältnissen den grössten Theil der aufgenommenen Benzoesäure als Hippursäure ausschied, während bei den ersten Versuchen nur ca. $^1/_4$ der Gesammtmenge, später noch weit weniger unverwandelt im Harn wieder erschienen.

Nach unserer Annahme hätte also das von v. Schröder benutzte Thier weit weniger Histozym enthalten, so dass seine Nieren ihre normale Function mit Erfolg leisten konnten.

Nach solchen Befunden erschien es wohl der Mühe werth zu prüfen, ob auch der menschliche Organismus die Spaltungsproducte der Hippursäure ausscheide, nachdem die Synthese derselben der Erkrankung des Nierengewebes halber nicht mehr in normalem Grade möglich geworden.

Zu diesem Behufe wurde aus den oben skizzirten Fällen von Nephritis derjenige ausersehen, bei welchem sich die bedeutendste Quantität unveränderter Benzoesäure im Harn gefunden hatte, was

1) Zeitschrift für Biologie. Bd. XII. 1876. S. 241.

2) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. III. Heft 5. S. 323. 1879.

auf die hochgradigste Destruction des Nierengewebes schliessen liess. Es war dies der unter Versuch 1 mitgetheilte Fall von Schrumpfniere.

Der Kranke erhielt am Abend des 15. März, also genau 1 Monat nach der zweiten Probe mit Benzoesäure, 0,5 Grm. Hippursäure mit doppelkohlensaurem Natron. Der bis zum nächsten Morgen secernirte Harn, 2200 C.-Ctm., von sehr heller, klarer Beschaffenheit, welcher geringe Mengen Eiweiss enthielt, wurde in der früher beschriebenen Weise nach der Bunge-Schmiedeberg'schen Methode analysirt. Das Ergebniss war:

0,224 Benzoesäure,
0,09 unveränderte Hippursäure.

Also: 81,34 pCt. Benzoesäure,
28,66 pCt. Hippursäure.

Folglich war der grösste Theil, mehr als $^2/_3$ der durch das Histozym abgespaltenen Benzoesäure nicht mehr mit Glykokoll zu Hippursäure vereinigt worden, sondern in reinem Zustande ausgeschieden.

Dass bei diesem Experiment erst später, etwa in der Blase des Patienten oder nach der Entleerung des Harns in dem Uringlas eine Zersetzung der Hippursäure eingetreten sei, was dann das Auftreten der grossen Menge von Benzoesäure zur Folge gehabt hätte, ist deshalb im höchsten Grade unwahrscheinlich, weil der Urin damals, als man seine Untersuchung in Angriff nahm, eine deutlich saure Reaction zeigte, und auch sonst weder durch seinen Geruch, noch sein Aussehen Zeichen von Zersetzung verrieth.

Sollte man aber dennoch eine geringe Beeinflussung der Fäulnissorganismen argwöhnen, so kann dieselbe gegen die energische Wirkung des Histozyms nicht in Betracht kommen. Schmiedeberg hat nämlich in seiner bereits angeführten Untersuchung durch vergleichende Experimente dargethan, dass in einer histozymhaltigen Lösung 10mal mehr Benzoesäure aus Hippursäure abgespalten wird, als in einer Lösung von Albumin, in welcher durch langes Stehen bei Brüttemperatur eine energische Entwicklung von Mikroorganismen stattgefunden hat. Bei der grossen Quantität der bei obigem Versuch im Harn gefundenen Benzoesäure ist wohl demnach die Abspaltung derselben hauptsächlich auf Rechnung des Histozyms zu setzen.

Wenn es erlaubt wäre, aus einem einzigen Experiment Folgerungen zu ziehen, *so hätten wir hier also einen Fall, in welchem die eingeführte Hippursäure durch das an verschiedenen Stellen des Organismus befindliche Hystozym zerlegt und somit Benzoesäure ab-*

gespalten ist. Die Synthese derselben mit Glykokoll, welche unter normalen Verhältnissen in der Niere vollständig erfolgen sollte, war hier gehindert, weil das Nierengewebe zum grössten Theil der Zerstörung anheimgefallen war. So wurde die Hauptmasse der Benzoesäure frei ausgeschieden.

Ich theile diese Schlussfolgerung mit allem Vorbehalt mit, da ich mich dabei nur auf eine Beobachtung zu stützen vermag; mehr Fälle daraufhin zu untersuchen, war mir nicht mehr möglich. Weitere Versuche müssen zeigen, ob sich solche Vermuthungen als richtig erweisen.